

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 60 919.5

Anmeldetag: 20. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Röhm GmbH & Co KG,
Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von überzogenen
Arzneiformen und Nahrungsergänzungsmitteln
mit Konzentrationsgradienten im Überzug

IPC: A 61 K 9/30

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 30. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihmayr

Verfahren zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen und Nahrungsergänzungsmitteln mit Konzentrationsgradienten im Überzug

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von überzogenen Arzneiformen und Nahrungsergänzungsmitteln mit Konzentrationsgradienten im Überzug

Stand der Technik

Abletshauser C.B., beschreibt in „*Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed*“ in *Journal of Controlled Release* 27 (1993), S. 149 – 156, ein Verfahren, bei dem ein filmbildendes Polymer, Natrium-Alginat, in wäßriger Lösung und ein Vernetzungsmittel, z. B. eine CaCl_2 -Lösung oder ein (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen-Resten (EUDRAGIT E®), gleichzeitig aus zwei getrennten Spraydüsen auf wirkstoffhaltige Pellets aufgesprüht werden. Der Filmauftrag kann z. B. in einem Wirbelschichtgerät mit zwei darin installierten Sprühdüsen erfolgen.

Das Verfahren ist gegenüber einem sequentiellen Auftrag beider Komponenten im Ergebnis annähernd gleichwertig, erbringt jedoch den Vorteil der Zeitersparnis.

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend aus (a) 35 - 98 Gew.-% eines Copolymers, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen und (b)

1 - 50 Gew.-% eines Weichmachers sowie 1 - 15 Gew.-%, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermengt werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt wird, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 μm eingebracht wird.

Als Zusatzstoffe können Pigmente eingearbeitet werden. In der Regel dispergiert man Aluminium- oder Eisenoxidpigmente. Übliche Einsatzmengen für Pigmente liegen zwischen 20 und 60 Gew.-%, bezogen auf die Polymermischung. Wegen des hohen Pigmentbindevermögens können jedoch auch Mengen bis zu 100 Gew.-% verarbeitet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt das Hinzufügen von Pigmenten in konzentrierter Form als Endschicht. Der Auftrag erfolgt als Pulver oder aus wäßriger Suspension mit 5 - 30 % Feststoffgehalt durch Sprühen. Die notwendige Menge ist niedriger als bei der Einarbeitung in die Polymerschicht und beträgt 0,1 - 2 % bezogen auf das Gewicht der Arzneiform.

EP-A 0 848 960 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a1) 55 - 99,9 Gew.-% eines (Meth)acrylatcopolymer aus strukturellen und funktionellen Monomeren, wobei die funktionellen Monomeren tertiäre oder quaternäre Aminogruppen aufweisen, (a2) 0,1 - 45 Gew.-% eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren und (b) 25 - 80 Gew.-%, bezogen auf die Summe von (a1) und (a2), eines Weichmachers. Die Herstellung eines transdermalen Therapiesystems kann erfolgen, indem ein pharmazeutischer

Wirkstoff durch Beschichtung oder durch Sprühen oder Bestreichen von Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Schmelzen eines Haft- und Bindemittels und anschließendes Trocknen bzw. Abkühlen eingearbeitet wird

Aufgabe und Lösung

Es besteht ein ständiger Bedarf an Formulierungen für Arzneiformen oder Teilen davon, mit deren Hilfe auf neue oder bekannte Wirkstoffe mit speziellen Freigabeprofilen verabreicht werden können. Mischüberzüge aus zwei oder mehr untereinander interaktiver Komponenten haben sich als hilfreich und sehr flexibel erwiesen. So kann die z. B. Wirkstofffreigabe von (Meth)acrylat-Copolymer-Überzügen durch den Zusatz von Stoffen wie organischen Säuren oder Emulgatoren erheblich beeinflusst und in gewünschten Bereichen gesteuert werden. Ebenso sind Mischungen aus zwei (Meth)acrylat-Copolymer-Typen mit für sich genommen sehr unterschiedlichen Freigabeprofilen bekannt, die in Kombination neue Anwendungen eröffnen.

Ein Nachteil vieler dieser Kombinationen besteht unter anderem darin, daß Unverträglichkeiten der Komponenten untereinander oder Unverträglichkeiten mit dem in der Arzneiform enthaltenen Wirkstoff auftreten können.

Es wurde als Aufgabe gesehen, ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen bereitzustellen, daß es ermöglicht die Eigenschaften von Mischüberzügen aus miteinander interaktiven, d. h. sich gegenseitig beeinflussenden Komponenten zu nutzen, dabei aber Probleme mit Unverträglichkeiten weitgehend zu mindern oder zu vermeiden.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein
Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder
Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen oder von
Substraten für Anwendungen als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder
Tier mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens
einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt,

wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst
voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen in Form einer
Lösung oder Dispersion vorliegen und

mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen
über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren
Sprühstrahlen überlappen,

so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten
Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das
Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen
durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform, das
Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Mengen der Einzelportionen während des Sprühvorgangs so variiert
werden, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den
getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem
Konzentrationsgradienten vorliegen.

Ausführung der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon

durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt,

wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen in Form einer Lösung oder Dispersion vorliegen und

mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen,

so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten Einzelportionen während des Sprühvorgangs im Sprühnebel vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform, das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Mengen der Einzelportionen während des Sprühvorgangs so variiert werden, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den

getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen.

Filmbildendes Überzugsmittel

Unter filmbildenden Überzugsmitteln sind im Sinne der Erfindung alle pharmazeutisch gebräuchlichen polymeren Überzugsmittel zu verstehen, wie z. B. Cellulosederivate oder (Meth)acrylat-Copolymere. Das filmbildende Überzugsmittel kann abgesehen von der weiteren Substanz, mit der die Gradientenmischung erzeugt wird, noch weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten. Das filmbildende Überzugsmittel kann in Form einer organischen Lösung oder bevorzugt in Form einer Dispersion vorliegen.

Bevorzugt ist das filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer.

(Meth)acrylat-Copolymere

(Typen EUDRAGIT® L, S, FS und NE)

Das (Meth)acrylat-Copolymer besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10,

z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere ~~Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat,~~
Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Methylmethacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L.

EUDRAGIT® L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55.

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS.

Geeignet sind z. B. neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE).

EUDRAGIT® NE ist ein Copolymer aus 30 Gew.-% Ethylacrylat und 70 Gew.-% Methylmethacrylat.

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Dies kann durch einfaches Brechen extudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Typ EUDRAGIT® mit mittlerem Gehalt an Methacrylsäure

Geeignet sind ebenfalls anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 34 Gew.-% Methacrylsäure und/oder Acrylsäure, 20 bis 69 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und gegebenenfalls 0 bis 10 Gew.-% weiteren vinylisch copolymerisierbaren Monomeren, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60 °C beträgt. (Typ EUDRAGIT® mit mittlerem Gehalt an Methacrylsäure).

Das Copolymer setzt sich insbesondere zusammen aus radikalisch polymerisierten Einheiten von

20 bis 34, bevorzugt 25 bis 33, besonders bevorzugt 28 bis 32 Gew.-% Methacrylsäure oder Acrylsäure, bevorzugt ist Methacrylsäure,

20 bis 69, bevorzugt 35 bis 65, besonders bevorzugt 35 bis 55 Gew.-% Methylacrylat und gegebenenfalls

0 bis 40, bevorzugt 5 bis 35, besonders bevorzugt 15 bis 35 Gew.-% Ethylacrylat zusammen, mit der Maßgabe, daß die Glasstemperatur des Copolymers (ohne Weichmacherzusatz) nach ISO 11357-2, Punkt 3.3.3, höchstens 60, bevorzugt 40 bis 60, besonders bevorzugt 45 bis 55 °C beträgt.

Das (Meth)acrylat-Copolymer besteht bevorzugt in wesentlichen bis ausschließlich aus den Monomeren Methacrylsäure, Methylacrylat und Ethylacrylat in den oben angegebenen Mengenanteilen. In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5

Gew.-% weiterer vinyllisch copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, Butylacrylat oder Hydroxyethylmethacrylat enthalten sein.

Kationische (Meth)acrylat-Copolymere

Typen EUDRAGIT® E / EPO

Das (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Aminogruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt.

Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Ammoniumgruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C₁- bis C₄-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100).

Das (Meth)acrylat-Copolymere kann in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Es kann vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen.
- Eine weitere gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in

Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.

- Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) können bevorzugt im Größenbereich von 1 - 40 µm liegen.

Bevorzugt sind (Meth)acrylat-Copolymere mit einem mittleren Teilchendurchmesser muß im Bereich zwischen 1 und 40, bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 µm liegen. (Typ EUDRAGIT® EPO).

Typen EUDRAGIT® RS/RL

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomergemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und

15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

Bevorzugte C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein entsprechendes Copolymer, kann z. B. aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS).

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet.

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Die weitere Substanz

Die weitere Substanz im Sinne der Erfindung ist eine Substanz, die sich in irgendeiner Weise unverträglich mit dem filmbildenden Überzugsmittel, dem in der Arzneiform enthaltenen Wirkstoff und/oder mit der Umgebung der Arzneiform verhält. Die weitere Substanz kann z. B. eine Säure, eine Base, ein Weichmacher, ein Trennmittel, ein Pigment, ein Stabilisator, ein Antioxidanz, ein weiteres filmbildendes Überzugsmittel oder ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Mischung davon sein. Die weitere Substanz liegt in Form einer Lösung oder Dispersion vor.

Anwendungen

Allgemeines Anwendungsbeispiel 1:

Ein säureempfindlicher Wirkstoff ist unverträglich mit (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen, soll aber einem Polymerüberzug diese Typs erhalten.

Die anionischen Gruppen bewirken in der Dispersion einen relativ niedrigen pH-Wert z. B. von 2,5 bis 3,0. Dieser bewirkt an sich bereits eine chemische Instabilität des Wirkstoffs. Dieser Effekt kann durch die Neutralisation der sauren Gruppen verhindert werden. Eine zur Anhebung des pHs notwendige Neutralisation hebt jedoch die erforderliche Magensaftresistenz der Arzneiform auf. Eine dem Stand der Technik entsprechende Isolierschicht aus einem neutralen Polymer, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, würde einen hohen Produktionsaufwand und eine umfangreiche Analytik erfordern. Durch das erfindungsgemäße Prinzip wird eine Stabilisierung des Wirkstoffs und zugleich die gewünschte Magensaftresistenz mit nur einer Überzugsschicht erreicht. Dies stellt eine erhebliche Vereinfachung dar.

Ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen ist überzogen werden, welche ganz oder teilweise neutralisiert sind.

Als weitere Substanz setzt man (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen ist, ein, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.

Ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall auch mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen, und einer Base überzogen werden.

Als weitere Substanz setzt man die Base bzw. die wäßrige Lösung der Base ein, wobei die Konzentration der Base von innen nach außen abnimmt.

Typische Basen sind wäßrige Lösungen von anorganischen Basen wie z. B. Ammoniak, Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, wie NaOH oder KOH, oder organische Basen wie z. B. Triethanolamin.

In der unmittelbaren Umgebung des säureempfindlichen Wirkstoffs sind in beiden Fällen die anionischen Gruppen neutralisiert, so daß der Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird. Nach außen hin liegt das anionische (Meth)acrylat-Copolymer zunehmend im nicht neutralisierten Zustand vor und kann so z. B. eine magensaftresistente Wirkung entfalten, ohne daß eine schädliche Wechselwirkung mit dem Wirkstoff stattfindet.

Der säureempfindliche Wirkstoff kann z. B. ein Protein, ein Peptid oder ein Protonenpumpenblocker, z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol sein.

Allgemeines Anwendungsbeispiel 2:

Ein alkaliempfindlicher Wirkstoff ist unverträglich mit (Meth)acrylat-Copolymer enthaltend kationische Gruppen, soll aber einem Polymerüberzug diese Typs erhalten.

Die kationischen Gruppen bewirken in der Dispersion einen relativ hohen pH-Wert z. B. von 8,0 bis 9,0. Dieser bewirkt an sich bereits eine chemische Instabilität des Wirkstoffs. Dieser Effekt kann durch die Neutralisation der basischen Gruppen verhindert werden. Eine zur Senkung des pHs notwendige Neutralisation verändert jedoch die gewünschte pH-abhängige Freisetzungsscharakteristik der Arzneiform. Eine dem Stand der Technik entsprechende Isolierschicht aus einem neutralen Polymer, z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, würde einen hohen Produktionsaufwand und eine umfangreiche Analytik erfordern. Durch das erfindungsgemäße Prinzip wird eine Stabilisierung des Wirkstoffs und zugleich die gewünschte pH-abhängige Freisetzungsscharakteristik mit nur einer Überzugsschicht erreicht. Dies stellt eine erhebliche Vereinfachung dar.

Ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend kationische Gruppen, ist überzogen werden, welche ganz oder teilweise neutralisiert sind.

Als weitere Substanz setzt man ein (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend kationische Gruppen, ein, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.

Ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, kann in diesem Fall auch mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das ein (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend kationische Gruppen, und einer Säure überzogen werden.

Als weitere Substanz setzt man die Säure bzw. die wäßrige Lösung der Säure ein, wobei die Konzentration der Säure von innen nach außen abnimmt. Typische Säuren sind wäßrige Lösungen anorganischer Säuren wie HCL, H_2SO_4 , Phosphorsäuren, organischer Säuren wie z. B. Essigsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure etc..

In der unmittelbaren Umgebung des alkaliempfindlichen Wirkstoffs sind die kationischen Gruppen neutralisiert, so daß der Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird. Nach außen hin liegt das kationische (Meth)acrylat-Copolymer zunehmend im nicht neutralisierten Zustand vor und kann so z. B. zu einer raschen Freisetzung des Wirkstoffs im Magen beitragen, ohne daß eine schädliche Wechselwirkung mit dem Wirkstoff stattfindet.

Der alkaliempfindliche Wirkstoff kann z. B ein Analgetikum, ein Antihistaminikum, ein Protein, oder ein Peptid sein. Der alkaliempfindliche Wirkstoff kann z. B. Acetylsalicylsäure, Ranitidin oder Famotidin oder deren Salz oder ein Stereoisomer davon sein.

Allgemeines Anwendungsbeispiel 3:

Ein gegenüber einem Pigment empfindlicher Wirkstoff, soll mit einem mit diesem Pigment gefärbten Polymerüberzug versehen werden.

Ein Substrat, das einen pigmentempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem (Meth)acrylat-Copolymer ist, welches kein oder für den Wirkstoff nur unkritische Mengen eines Pigmentes enthält, überzogen werden.

Als weitere Substanz setzt man ein Pigment in einer für den Wirkstoff schädlichen Menge ein, das gegebenenfalls auch in Mischung mit einem (Meth)acrylat-Copolymer vorliegen kann, wobei die Konzentration des Pigments von innen nach außen zunimmt, ohne daß eine schädliche Wechselwirkung mit dem Wirkstoff stattfindet.

In der unmittelbaren Umgebung des alkaliempfindlichen Wirkstoffs sind die kationischen Gruppen neutralisiert, so daß der Wirkstoff nicht beeinträchtigt wird. Nach außen hin liegt das kationische (Meth)acrylat-Copolymer zunehmend im nicht neutralisierten Zustand vor und kann so z. B. zu einer raschen Freisetzung des Wirkstoffs im Magen beitragen.

Der pigmentempfindliche Wirkstoff kann z. B. Acetylsalicylsäure oder Ascorbinsäure sein.

Substrate

Die Substrate für pharmazeutische Anwendungen können z. B. Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Kerne ohne Wirkstoff, Granulate, Tabletten, Pellets oder Kapseln sein. Diese können von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form sein.

Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Kapsel bestehen z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten.

Die Substrate können eine biologisch aktive Substanz (Wirkstoff) bis zu 95 % sowie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe bis zu 99,9 Gew.-% enthalten.

Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

Sprühvorrichtung

Als Sprühvorrichtung können solche mit zwei oder mehreren Zweistoffdüsen oder eine oder mehreren Dreistoffdüsen eingesetzt bzw. verwendet werden.

Bei einer Zweistoffdüse oder einer Dreistoffdüse ist jeweils eine der Düsenöffnungen für Druckluft zur Zerstäubung der gleichzeitig versprühten Flüssigkeit belegt. Die weitere bzw. die beiden weiteren Sprühdüsen dienen zum Ausstoß des jeweiligen filmbildenden Überzugsmittels. Zur Ausführung des

Verfahrens benötigt man daher entweder zumindest zwei Zweistoffdüsen, wobei je eine das erste filmbildende Überzugsmittel und die Flüssigkeit mit der weiteren Substanz versprüht oder eine Dreistoffdüse, die beide gleichzeitig versprüht.

Die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten lassen sich unabhängig voneinander durch die Einstellung von Parametern wie z. B. der Pumpenleistungen bzw. den Sprühdruck und/oder die Luftfördermengen beeinflussen. Im Prinzip können die Einstellungen der Sprühvorrichtungen manuell, während des Sprühvorgangs vorgenommen werden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es bevorzugt die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten beeinflussenden Parameter mittels festgelegter Programme z. B. auf elektronischem Wege zu steuern bzw. zu regeln.

Beispiele für handelsübliche Sprühvorrichtungen sind z. B. die Sprühpistole Pilot SIL XII, (Zweifach-Zweistoffdüse; Hersteller Fa. Walther, Wuppertal, Deutschland), das Modell „Concentric Dual-Feed Nozzle“ (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. ShinEtsu, Japan) oder Modell 946-S15 (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. Düsen Schlick GmbH, D-96253 Untersiemau, Deutschland).

Sprühauftrag

Der Sprühauftrag erfolgt mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen.

Das filmbildende Überzugsmittel und versprühbare Form der weiteren Substanz werden so versprüht, daß sich die Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem

Abdampfen der Flüssigkeit einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform oder der Bestandteil einer Arzneiform erhalten wird,

Die Mengen der Einzelportionen werden während des Sprühvorgangs so variiert, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen. Da bei ist nicht zwingend notwendig, daß sich der Gradient über die gesamte Schichtdicke des Überzugs erstreckt.

Um eine gute Mischung zu gewährleisten erfolgt das simultane Versprühen bevorzugt bei einem jeweiligen Sprühdruck im Bereich von 0,6 bis 2,0, bevorzugt von 0,8 bis 1,5 bar.

Der Sprühauftrag kann z. B. in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgen.

Der Sprühauftrag kann mittels von Hand geführter Sprühvorrichtungen erfolgen. Bessere und reproduzierbarere Resultate werden jedoch meist mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erzielt, so daß diese bevorzugt sind.

Gradienten

Im Sinne der Erfindung können unterschiedliche Gradienten auf unterschiedliche Weise erzeugt werden.

Der Gradient kann z. B. linear ausgeführt sein und sich über die gesamte Schichtdicke erstrecken. Die Konzentration des filmbildenden Überzugsmittels steigt konstant, die Konzentration der weitere Substanz nimmt konstant ab oder umgekehrt.

Der Gradient kann linear sein, sich aber nur über einen Teil der Schichtdicke z. B. 10 bis 90 % der Schichtdicke erstrecken, wobei sich der Gradient in inneren Bereich der Schicht, im mittleren Bereich der Schicht oder im äußeren Bereich der Schicht befinden. Dies wird erreicht indem die weitere Substanz nur zeitweise in steigender oder abnehmender Menge versprüht wird, während das filmbildende Überzugsmittel während des ganzen Sprühvorgang versprüht wird. Im Falle, daß die weitere Substanz ein weiteres filmbildendes Überzugsmittel ist, kann dieses an Anfang, am Ende des Sprühvorgangs oder in der Mitte des Sprühvorgangs zeitweise auch alleine versprüht werden.

Der Gradient kann z. B. nicht linear ausgeführt sein.

Die Konzentration des filmbildende Überzugsmittel steigt z. B. exponentiell oder mit anderer Funktion an, die Konzentration der weitere Substanz nimmt exponentiell oder mit anderer Funktion ab oder umgekehrt.

Der Gradient kann z. B. stufenweise ausgeführt sein.

Die Konzentration des filmbildende Überzugsmittel steigt stufenweise , die Konzentration der weitere Substanz nimmt stufenweise ab oder umgekehrt.

Die Variation die versprühten Mengen der Einzelportionen kann z. B. dadurch erreicht werden, indem eine Einzelportion in konstanter Menge versprüht wird, während die andere Einzelportion über die Zeit in steigenden Mengen oder in abnehmenden Mengen versprüht werden. Ebenso kann z. B. auch eine Einzelportion in steigender Menge versprüht werden, während von der anderen Einzelportion eine abnehmende Menge versprüht wird.

Dem Fachmann ist offensichtlich, daß die genannten Gradiententypen nur beispielhaft angeführt sind und sich in mannigfaltiger Weise kombinieren oder abändern lassen.

Gerätschaften

Besonders bevorzugt zur Ausführung des Verfahrens sind Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgeräte oder Sprühsichter, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere, insbesondere fest installierte, Dreistoffdüsen.

Überzogene Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneiformen

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens sind überzogene Arzneiformen oder Teile von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar bzw. erhältlich. Die versprühten Einzelportionen werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden miteinander vermischt und bilden durch das praktisch gleichzeitige einhergehende Abdampfen des Wassers eine Polymermatrix auf der Oberfläche der Substrate. Die erhaltene molekulare Matrixstruktur dürfte daher von einer Matrixstruktur, die entsteht wenn beide filmbildende Überzugsmitteln bereits vor dem Versprühen in einer Polymerdispersion enthalten ist, verschieden sein. Trotz dieses Unterschieds werden bei der Qualität des Überzugs, z. B. Glanz oder Gleichmäßigkeit, keine Beeinträchtigungen im Vergleich zu konventionellen Verfahren festgestellt.

Dispersionen

Das filmbildenden Überzugsmittel liegt bevorzugt in Form von versprühbaren Dispersionen vor. Die Dispersionen können z. B. einen

Feststoffgehalt von 10 bis 60, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% (Meth)acrylat-Copolymer enthalten. Im Wasser fein verteilt liegen die (Meth)acrylat-Copolymere in Form von Teilchen mit Teilchengrößen im Bereich von z. B. 5 nm – 30 µm vor. Die Dispersionen sind für sich jeweils stabil. Bei Wasserentzug durch Trocknung nach dem Sprühen, vereinen sich die Teilchen und ergeben durchgehende (Meth)acrylat-Copolymer-Überzüge auf dem jeweiligen Substrat.

Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Übliche Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 20, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

Emulgatoren

Sofern Emulgatoren in den Überzugsmitteln enthalten sind, sollen sie toxikologisch unbedenklich sein. Für Pharmazeutika werden im Prinzip nichtionische Emulgatoren bevorzugt.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.-octylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat, Polyoxyethylensorbitester Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

Trennmittel (Formtrennmittel)

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide , aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere Hilfsstoffe: Hier sind z. B, Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können z. B. in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 200 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 100, besonders bevorzugt 5 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

BEISPIELE

Beispiele für Spühlösungen, die erfindungsgemäß eingesetzt werden können:

Sprühflüssigkeit 1:

EUDRAGIT® L 30 D-55	300g
(Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure)	
1 N Natronlauge	250g
Wasser	1050g

Herstellung:

Natronlauge (NaOH) wird unter Rühren in die mit Wasser verdünnte EUDRAGIT® Dispersion gegeben und bis zur Lösung gerührt. Der pH-Wert ist ca. 5,5.

Sprühflüssigkeit 2:

EUDRAGIT® L 30 D-55	300g
1 N Natronlauge	250g
Pigmentsuspension	750g
Wasser	300g

Herstellung:

Natronlauge wird unter Rühren in die mit Wasser verdünnte EUDRAGIT® Dispersion gegeben und bis zur Lösung gerührt. Danach wird die Pigmentsuspension unter Rühren zugesetzt. Der pH-Wert ist ca. 6.

Zusammensetzung der Pigmentsuspension:

Talkum	100g
Titandioxid	50 g
Farbpigment	50 g
Polyethylenglycol 6000	50 g
Tri-Natriumcitrat-5,5 hydrat	62 g
Antischaummittel	1 g
Wasser	687g

Herstellung:

Die Feststoffe werden mittels Homogenisators in Wasser dispergiert.

Sprühflüssigkeit 3:

Polymerdispersion

EUDRAGIT® E PO	12,0 g
(Copolymer aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat 35 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat mit einer mittleren Teilchengröße von 15 µm)	
Natriumlaurylsulfat	11,2 g
Stearinsäure	1,8 g
Wasser	85,0 g
Summe	100,0 g

Sprühflüssigkeit 4:

E 100 Lösung aus Ringbuch

EUDRAGIT® E 100	5,5 g
Aceton	43,1 g
Isopropanol	51,4 g
Summe	100,0 g

Sprühflüssigkeit 5:

0,1 N Salzsäure

Sprühflüssigkeit 6:

Natrium Citratlösung, 10 %ig in Wasser

Sprühflüssigkeit 7:**EUDRAGIT® L30 D-55 Sprühsuspension**

a.) farblos

EUDRAGIT® L 30 D-55	49,4 g
Triethylcitrat	3,0 g
Talkum	7,4 g
Antischaumemulsion	0,1 g
Dem. Wasser	40,1 g
Summe	100,0 g

b.) z. B. pigmenthaltige EUDRAGIT ® L30 D-55 Sprühsuspension

Zusammensetzung der Pigmentsuspension:

Talkum	10,7 g
Titandioxid	5,3 g
Farbpigment	5,3 g
Polyethylenglycol 6000	5,3 g
Antischaummittel	0,1 g
Wasser	73,3 g
Summe	100,0 g

Herstellung:

Die Feststoffe werden mittels Homogenisators in Wasser dispergiert und anschließend in die Polymerdispersion eingerührt

Sprühflüssigkeit 8:

Redispergiertes EUDRAGIT® L100-55

a.)

EUDRAGIT® L 100-55	30,0 g
1 N NaOH	10,0 g
dem. Wasser	60,0 g
Summe	100,0 g

b.) pigmenthaltige Sprühsuspension mit EUDRAGIT® L 100-55 redispergiert.
Siehe Rezeptur Pigmentsuspension aus Sprühflüssigkeit 7b.)

Sprühflüssigkeit 9:

Sprühsuspension von EUDRAGIT® NE 30 D (Copolymer aus 70 Gew.-% Methylmethacrylat und 30 Gew.-% Ethylacrylat)

a.) farblos

EUDRAGIT® NE 30 D	41,7 g
Talkum	12,5 g
Dem. Wasser	45,8 g
Summe	100,0 g

Sprühflüssigkeit 10:

Sprühsuspension aus EUDRAGIT® RL/RS 30 D

a) farblos

EUDRAGIT® RL 30 D oder -RS 30 D	46,3 g
Triethylcitrat	2,8 g
Syloid 244 FP	4,2 g

Antischaumemulsion	0,1 g
Dem. Wasser	46,6 g
Summe	100,0 g

b.) pigmenthaltige Sprühsuspension mit EUDRAGIT® L 100-55 redispergiert.
Siehe Rezeptur Pigmentsuspension aus Sprühflüssigkeit 7b.)

Sprühflüssigkeit 11:

Sprühsuspension aus Hydroxypropylcellulose (HPMC)

Methocel® E 5 Premium	10,0 g
Dem. Wasser	90,0 g
Summe	100,0 g

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen oder von Substraten für Anwendungen als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder Tier mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt,

wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen in Form einer Lösung oder Dispersion vorliegen und

mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen,

so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen der Flüssigkeit einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform, das Nahrungsergänzungsmittel oder der Teil davon erhalten wird,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Mengen der Einzelportionen während des Sprühvorgangs so variiert werden, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz bezogen auf den getrockneten Filmüberzug von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate für pharmazeutische Anwendungen Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Tabletten, Granulate, Pellets, Kapseln oder Teile von Kapseln sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das filmbildende Überzugsmittel ein Cellulosederivat oder ein (Meth)acrylat-Copolymer ist, welches gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten kann.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß , dadurch gekennzeichnet, daß die weitere Substanz eine Säure, eine Base, ein Weichmacher, ein Trennmittel, ein Pigment, ein Stabilisator, ein Antioxidanz, ein weiteres filmbildendes Überzugsmittel oder ein pharmazeutischer Wirkstoff oder eine Mischung davon ist.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer enthaltend anionische Gruppen ist, welche ganz oder teilweise neutralisiert sind, und einer weiteren Substanz, die ein (Meth)acrylat-Copolymer, enthaltend anionische Gruppen ist, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen säureempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer enthaltend anionische Gruppen ist und einer weiteren Substanz, die eine Base ist, überzieht, wobei die Konzentration der Base von innen nach außen abnimmt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der säureempfindliche Wirkstoff ein Protein, ein Peptid oder ein Protonenpumpenblocker ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Omeprazol, Esomeprazol, Lanzoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol ist

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer ist, enthaltend Amino-Gruppen, welches ganz oder teilweise neutralisiert ist und einer weiteren Substanz, welche ein (Meth)acrylat-Copolymer ist, enthaltend Amino-Gruppen, welches nicht oder geringer als das erstgenannte neutralisiert ist, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen alkaliempfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer ist, enthaltend Amino-Gruppen und einer weiteren Substanz, welche ein Säure ist, überzieht, wobei die Konzentration der Säure von innen nach außen abnimmt.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der alkaliempfindliche Wirkstoff ein Analgetikum, Antihistaminikum, ein Protein, ein Peptid ist.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Ranitidin oder Famotidin oder deren Salz oder ein Stereoisomer davon ist.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat, das einen gegenüber einem Pigment empfindlichen Wirkstoff enthält, mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel überzieht, das ein (Meth)acrylat-Copolymer ist, welches kein oder für den Wirkstoff nur unkritische Mengen des Pigmentes enthält, und einer weiteren Substanz, welche ein Pigment in einer für den Wirkstoff schädlichen Menge ist und gegebenenfalls wiederum in Mischung mit einem (Meth)acrylat-Copolymer vorliegen kann, wobei die Konzentration des Pigments von innen nach außen zunimmt.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der pigmentempfindlichen Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder Ascorbinsäure ist.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Substrat mit einem Gradienten aus einem Überzugsmittel, das (Meth)acrylat-Copolymer ist und 10 bis 50 Gew.-% eines Weichmachers enthält, und einer weiteren Substanz, die ein (Meth)acrylat-Copolymer ist und keinen oder weniger als 10 Gew.-% eines Weichmachers enthält, überzieht, wobei die Konzentration der weiteren Substanz von innen nach außen zunimmt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Substrat um wirkstoffhaltige Granulate, Pellets oder Wirkstoffkristalle handelt.

17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprühvorrichtung zwei oder mehrere Zweistoffdüsen oder einer oder mehrere Dreistoffdüsen eingesetzt werden.

18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgt.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erfolgt.

20. Arzneiform oder Teil einer Arzneiform, Nahrungsergänzungsmittel oder Teil davon, herstellbar nach einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19.

21. Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter, geeignet zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere Dreistoffdüsen

22. Verwendung einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon, durch Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen oder von Substraten für Anwendungen als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder Tier mit einem filmbildenden Überzugsmittel, das in Mischung mit mindestens einer weiteren, für die genannten Zwecke geeigneten Substanz vorliegt, wobei das filmbildende Überzugsmittel und die weitere Substanz zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Einzelportionen vorliegen und mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen, so versprüht werden, daß sich die aus den getrennten Düsen versprühten Einzelportionen während des Sprühvorgangs vermischen, das Gemisch auf das Substrat einen durchgehenden Filmüberzug ausbildet, wodurch die das Nahrungsergänzungsmittel, die Arzneiform oder der Teil davon erhalten wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Überzugsmittel und die weitere Substanz von innen nach außen in einem Konzentrationsgradienten vorliegen.